

**Experimentelle Untersuchungen
über die Gewebsverträglichkeit der
Litholyseflüssigkeiten P 40 und P 48**

von

Jürgen Stingl
aus Nürnberg

1963

1965 № 179



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dekan: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt

Referent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.1965

I n h a l t

L i t e r a t u r

W e s e n d e r H a r n s t e i n c h e m o l y s e

I. Technische Spülmethoden	S. 1
1. Spülung mit einläufigem Katheter	S. 1
2. Spülung mit doppelläufigem Katheter	S. 1
II. Aufbau der Harnsteine	S. 1
III. Chem. Möglichkeiten der Auflösung	S. 2
1. Ph-Wertsänderung des umgebenden Mediums	S. 2
2. Kompleksalzbildung	S. 2

H i s t o r i s c h e E n t w i c k l u n g

1. Joanna Stephens, 1739,	S. 4
2. Murchison, 1780,	S. 4
3. Gruithuisen, 1813,	S. 5
4. Crowell, 1924,	S. 5
5. Meyer 1928,	S. 5
6. Randall und Campbell, 1932,	S. 6
7. Keyser, 1932,	S. 6
8. Albright, 1939,	S. 6
9. Suby, 1942,	S. 7
10. Keyser 1943,	S. 8
11. Staehler 1951,	S. 8
12. Mulvaney 1959,	S. 8
13. Abeshouse und Weinberg, 1951,	S. 11
14. Gehres und Raymond, 1951,	S. 11
15. Suby 1951,	S. 11
16. Max-Planck-Institut für Kultur- pflanzenzüchtung, Hamburg, 1958.	S. 12

Experimente

Methodik zur Prüfung der Lösungen P 40 und P 48 S. 15

Spülergebnisse mit Lösung P 40

I. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen:

- | | |
|---------------------------|-------|
| 1. Vierstundenspülung | S. 17 |
| 2. Sechstundenspülung | S. 17 |
| 3. Siebstundenspülung | S. 18 |
| 4. Neunstundenspülung | S. 19 |
| 5. Vierzehnstundenspülung | S. 21 |

II. Hämoglobinverluste. S. 21

Spülergebnisse mit Lösung P 48

I. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen:

A. Sofortergebnisse einfach gespülter Tiere:

- | | |
|------------------------|-------|
| 1. Vierstundenspülung | S. 24 |
| 2. Sechstundenspülung | S. 25 |
| 3. Achtstundenspülung | S. 25 |
| 4. Zehnstundenspülung | S. 26 |
| 5. Zwölfstundenspülung | S. 27 |

B. Regenerationsfähigkeit der Blasen- schleimhaut. S. 27

C. Sofortergebnisse nach doppelter Spü- lung. S. 28

II. Hämoglobinverluste. S. 30

Spülergebnisse mit Lösung P 48 halber Konzentration

I. Makroskopische und mikroskopische Ver- änderungen:

A. Sofortergebnisse einfach gespülter Tiere	S. 33
---	-------

1. Vierstundenspülung	S. 33
-----------------------	-------

2. Sechstundenspülung	S. 34
-----------------------	-------

3. Achstundenspülung	S. 34
----------------------	-------

B. Regenerationsfähigkeit der Blasen- schleimhaut.	S. 34
---	-------

C. Sofortergebnisse nach doppelter Spülung.	S. 35
--	-------

II. Hämoglobinverluste.	S. 35
-------------------------	-------

Zusammenfassung der Er- gebnisse	S. 38
-------------------------------------	-------

Discussion	S. 40
------------	-------

Literaturverzeichnis	S. 44
----------------------	-------

W e s e n d e r H a r n s t e i n c h e m o l y s e

Die Harnsteinchemolyse soll Konkreme in der Niere oder Blase wieder in eine wasserlösliche Form bringen und so aus den Harnwegen entfernen. Durch Bespülen des Steines mit einem geeigneten Mittel wird dies versucht. Die Einführung der Lösungssubstanz geschieht über einen Katheter, der während der Behandlungszeit liegen bleibt. Hier haben sich im Laufe der Zeit zwei Methoden entwickelt:

Einmal kann durch den Katheter eine bestimmte Menge der Lösungssubstanz eingebracht, das äußere Katheterende verschlossen und so das Zurücklaufen des Mittels verhindert werden. Nach der vorgesehenen Behandlungsdauer läßt man es durch die gleiche Röhre wieder ablaufen. Diese Methode hat den Nachteil, daß die Lösung während ihres Einwirkens durch den abgesonderten Urin laufend verdünnt wird und an Wirksamkeit verliert.

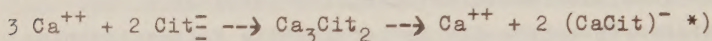
Die zweite Methode bedient sich des Dauerspülverfahrens. Bei ihm wird mit einem doppelläufigen Katheter gearbeitet. Durch die eine Röhre läuft das Mittel zu, während es durch die zweite Öffnung mit der gleichen Geschwindigkeit wieder abgeführt werden kann.

Durch das Lösungsmittel werden die Konkreme chemisch angegriffen. Die Harnsteine bestehen aus anorganischen und organischen Teilen (6). Die anorganischen Anteile sind Kristalle, während die organischen Komponenten kolloidaler Natur sind und aus Fibrin, Mucin oder ähnlichem bestehen. Die Kristalloide sind dabei in eine gerüstartige Struktur der organischen Materialien eingelagert. Die chemischen Angriffe gelten im wesentlichen der kristallinen Struktur, wobei in den meisten Fällen eine Auflösung des organischen Netzwerkes mitzuerzielen ist. Der chemische Auflösungs- vor-

gang ist wieder auf zwei Wegen möglich:

1. Der erste hat als Grundlage, daß sich Harnsteine bei einer ganz bestimmten Urinreaktion entwickeln. So entstehen Phosphat- und Karbonatsteine in alkalischem, Harnsäure- und Cystinsteine in saurem Urin, während sich Oxalatsteine in einem großen ph-Bereich bilden können (54). Diese Kenntnis kann man sich zunutze machen, indem man einen vorhandenen Harnstein durch eine ph-Wertsänderung des ihn umgebenden Mediums anzugreifen versucht. Ein Kalziumphosphatstein bildet sich z. B. in alkalischem Urin. Er ist zu bewerten als das Salz einer schwachen Säure. Um ihn aufzulösen, nutzt man den Unterschied der H-Ionenkonzentration zwischen dieser als Salz vorliegenden schwachen Säure und einer als Lösungsmittel zugeführten stärkeren Säure aus. Dabei vertreibt die stärkere Säure die schwächere aus ihren Salzen. Die freiwerdenden H-Ionen können sich mit den freiwerdenden Phosphationen zu löslicher Phosphorsäure verbinden. Das Radikal der stärkeren Säure kann dann mit den Kalziumionen ebenfalls eine lösliche Verbindung eingehen (7). Starke anorganische Säuren mit niederem ph-Wert (H_2SO_4 , HCl) hätten dabei natürlich die besten Chancen als erfolgreiche Lösungsmittel zu wirken. Sie überschreiten jedoch die Verträglichkeitsgrenzen der Schleimhäute.
2. Der zweite Weg zur Auflösung eines Harnsteines bedient sich der Komplexsalzbildung. Sie ist auf die Kationen der Salze abgestimmt. Dabei soll das Lösungsmittel, das im ph-Wert nicht so niedrig zu sein braucht, wie eine anorganische Säure, das Kation in einem wasserlöslichen Komplex so binden oder maskieren, daß es nicht mehr anderweitig reagieren kann. Handelt es sich um einen Kalziumstein, dann werden die Kalziumionen vom Komplexbildner eingefangen. Es strömen neue Kalziumionen

nach, die sofort wieder festgehalten werden. Somit tritt eine zunehmende Ionisierung des Steines ein und damit wird gleichzeitig seine Auflösung bewirkt.



Das Gleichungsbild zeigt, wie aus Kalzium- und Citrationen zunächst Kalziumzitrat gebildet wird, das in einer Ionenbindung vorliegt. Daraus entsteht in nächster Folge ein Kalziumzitratkomplex $(\text{CaCit})^-$, der selbst ein Ion darstellt. Von den ursprünglichen drei Kalziumionen ist also am Schluß nur noch ein einziges übrig. Beim Zuströmen neuer Zitronensäure wird es gleich wieder aufgefangen. So wird der Kalziumstein langsam aufgelöst.

Die meisten steinlösenden Medikamente haben jedoch schädliche Nebenwirkungen. Diese in ein tragbares Verhältnis zum therapeutischen Nutzen zu bringen, ist das Ziel jeder Arzneimittelerprobung.

Neuerdings hat in der Harnsteinchemolyse die Äthylen-diamintetraessigsäure (ADTE-Säure) Bedeutung gewonnen. Nicht ihre harnsteinauflösende Potenz zu untersuchen, sondern ihre geweblichen Nebenwirkungen im Tierexperiment zu ergründen, hat sich die vorliegende Arbeit zum Ziel gesetzt.

*) Entnommen aus: Albright, Sulkowitch and Chute: J.A.M.A. 113, 1939, 2049.

Historische Entwicklung der Harnsteinchemolyse

Der Wunsch nach einer unblutigen und schmerzlosen Behandlung von Harnsteinen ist alt. Als im achzehnten Jahrhundert die Blasensteine noch im wesentlichen durch die gefährlichen Eingriffe der Steinschneider behandelt wurden, sehnte man sich begreiflicherweise nach einer Möglichkeit, dies zu umgehen. Wie sehr die unerträglichen Qualen die Patienten belästigten, zeigt der verzweifelte, monatelang wiederholte Versuch eines Blasensteinträgers, sich ohne Betäubung transurethral den Stein mit den verschiedensten Instrumenten selbst zu entfernen (28).

Betrüger und Scharlatane versuchten, aus der großen Bedrängnis der Steinträger Kapital zu schlagen. Im Jahre 1739 zahlte die britische Regierung in London nicht weniger als 5 000 Pfund an eine gewisse Johanna Stephens für die Veröffentlichung der Zusammensetzung eines Steinauflösungsmittels in der Londoner Gazette. Nach Bekanntgabe seiner Zusammensetzung erwies sich das Mittel als eine Mischung aus Eierschalen, Schnecken und Seifen (34). Verständlicherweise war es wirkungslos.

Ohne Erfolg wandte in den Jahren 1780 bis 1785 ein Chirurg in Lucknow, einer englischen Garnison in Indien, bei einem englischen Oberst die verschiedensten Mittel an, um einen Stein in der Blase aufzulösen. Er spritzte Petroleum, Terpentinöl, Skorpionenöl und Limonensaft in die Blase ein. Ja sogar eine Lösung aus Lauge und Taubenkot versuchte er und gab Weinstein Salz und Vitriollösung (28). Der Stein löste sich nicht auf, die Blasenschmerzen als Nebenwirkung der Behandlung belästigten den Patienten mehr als vorher.

Die ersten wissenschaftlichen Bemühungen unternahm zu Beginn des neunzehnten Jahrhunderts GRUITHUISEN, Professor für Medizin, Physik, Chemie und Astrologie in München (15). Er wußte, daß es verschiedene Arten von Steinen gab, die jeweils anderer Mittel zu ihrer Auflösung bedurften. Er wollte deshalb kleine Stücke des jeweiligen Steines innerhalb der Blase abbrechen, herausholen, auf ihre Zusammensetzung untersuchen und das richtige Lösungsmittel bestimmen (14). Gruithuisen konnte jedoch seine Versuche nie am lebenden Menschen durchführen, da das Land Bayern zur Zeit seiner Experimente zu den wenigen Gegenden Europas gehörte, in denen es fast keine Blasensteine gab.

Vom ersten geglückten Versuch einer Steinauflösung berichtete CROWELL (8) im Jahre 1924. Dabei handelte es sich um eine 27-jährige Patientin, die in der rechten Niere einen großen und in der linken Niere drei kleinere Cystin-Steine hatte. Crowell spülte zunächst in einem Zeitraum von 45 Tagen beide Nierenbecken mit einer alkalischen und antiseptischen Mercurochromlösung. Jeden zweiten oder dritten Tag wurde das Mittel für fünf bis fünfzehn Minuten eingeführt. Unterstützend wurde zur Alkalinisierung des Urins Natriumbikarbonat oral eingegeben. Danach zeigten die Steine eine deutliche Verkleinerung und nach neun Monaten eine völlig Auflösung. Über die Gewebsverträglichkeit seines Mittels publizierte Crowell nichts. Sein Hinweis, die Spülung nur alle drei Tage durchzuführen, kann jedoch als Hinweis auf beobachtete Nebenwirkungen verstanden werden.

MEYER (29) berichtete im Jahre 1928 aus dem Reichshospital von Kopenhagen über Auflösungsversuche von "alkalischen Blasenkonkrementen." Er bediente sich dabei der permanenten Säuredurchspülung mit einer zuführenden und abführenden

den Röhre. Sein Lösungsmittel war die Salzsäure in einer Verdünnung von 1/50 bis 1/10 n. In dreizehn Fällen hatte Meyer die Methode angewandt und alle sog. alkalischen Steine lösten sich auf. Eine Beeinflussung der Urininfektion gelang damit nicht. In drei Fällen litt der Allgemeinzustand der Patienten ernstlich unter der Behandlung. Bronchopneumonien und beginnende Urämie verschlechterten das Befinden der Kranken außerordentlich und schließlich stellten sich Temperaturerhöhungen ohne nachweisbare Ursache, Blasenkrämpfe und Schmerzen in der Urethra ein. Abschließend bemerkte Meyer, daß die Methode nur geeignet sei für jüngere Patienten mit nicht zu großen Steinen.

1932 verwendeten RANDALL und CAMPPELL (35) Phosphorsäure in einer Konzentration von ein bis zwei Prozent. Alkalische Inkrustationen und auch kleine Blasensteine konnten damit zur Auflösung gebracht werden. Doch später stellte sich bei der Nachprüfung der Lösung durch KEYSER und LINWOOD (21) heraus, daß der generellen Anwendung der Phosphorsäure wegen zu großer geweblicher Nebenwirkungen Grenzen gesetzt waren.

Im gleichen Jahr glückte KEYSER (21, 22) durch Urinansäuerung mit einer sauren Diät im Zusammenhang mit einer lokalen Bespülung mit verdünntem Königswasser die fast vollständige Auflösung eines Kalziumphosphatsteines in der Niere eines Patienten. Im weiteren Schrifttum fand sich jedoch keine Wiederholung dieses Erfolges.

Neue Anregungen mit organischen Säuren kamen im Jahre 1939 aus dem General Hospital in Massachusetts. ALBRIGHT, SULKOWITCH und CHUTE (3, 4) fanden in Reagenzglasversuchen als günstigste Lösungen die Citronensäure und das Natriumhexametaphosphat. $\text{Na}_2 (\text{Na}_4 (\text{PO}_3)_6)$. Letzteres mußte jedoch wegen zu großer Gewebsunverträglichkeit ausscheiden. Mit

Einführung der Zitronensäure wurde zum ersten Mal die Komplexsalzbildung angewandt. Einen deutlichen Erfolg erzielte Albright bei einem 19-jährigen, querschnittsgelähmten Jungen, der bei konstant alkalischem Urin neun große Steine in der Blase hatte. Sie konnten mit einer Mischung aus Natriumzitrat und Zitronensäure bis auf einen kleinen Rest gelöst werden. Die klinische Nachprüfung der Lösung im Pennsylvania-Hospital durch HODGE und HAYLLAR (18) zeigte erhebliche Nebenwirkungen. Alle Spülungen der Blase und des Nierenbeckens mußten wegen heftigster Schmerzen vorzeitig abgebrochen werden. Tierversuche über die lokale Verträglichkeit der Lösung am Massachusetts-Hospital ergaben bereits nach fünfzehnminütiger Blasenspülung bei Kaninchen leichte Blutungen und nach vier Stunden eine hämorrhagische Infarzierung der gesamten Blasenwand. Histologisch fand sich eine Desquamation der gesamten Mucosa sowie deutliche Hämorrhagien und Ödeme.

Die von SUBY (47, 48) versuchte Levulinsäure mußte wegen zu großer Gewebsunfreundlichkeit nach kurzer klinischer Prüfung ausscheiden. Sie verursachte Blutungen. Der Zusatz von Magnesium zur Albrightschen Lösung und eine bessere Isotonie führten zu einer Verringerung der Nebenwirkungen. Als Lösung G und Lösung M von Suby wurden sie in der Literatur bekannt (2, 16). Ihr Hauptbestandteil war die Zitronensäure in einer Konzentration von 3 %. Die Nebenwirkungen der G-Lösung waren bei gleicher Lösungsgeschwindigkeit für Phosphatsteine nur etwa $1/6$ so groß wie bei der ursprünglichen Zitronensäurelösung. Doch zeigte die mikroskopische Untersuchung einer vier Stunden lang gespülten Kaninchenblase immer noch eine leichte Ödembildung. Suby berichtete von sechs erfolgreich behandelten Fällen und aus der Literatur sind noch weitere bekannt (2, 16). Jedoch wurden auch Mißerfolge publiziert, wobei

es in 100 Lösungsversuchen nur in zwei Fällen gelang, Nierenbeckensteine zur Auflösung zu bringen (7).

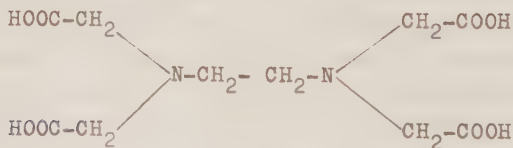
KEYSER (23, 24) versuchte 1943 eine kombinierte Spülung mit Lösung-G und Enzymen, die die organischen Bestandteile der Steine angreifen sollten. Im Dauerspülverfahren berieselte er zuerst einige Stunden mit Lösung-G, dann 30 Minuten mit der Fermentlösung, um anschließend sofort wieder mit der Bespülung mit Lösung-G fortzufahren. Unter den angewendeten Fermenten befand sich auch die Urease. In 18 Fällen hat Keyser die Methode angewandt. Der Enzymeffekt konnte dabei die Wirkung von Lösung-G wesentlich steigern, jedoch blieben wie bisher Urat- und Oxalatsteine ungelöst.

Aus dem deutschen Raum meldete sich 1951 STAEHLER (53) zum Thema der Litholyse. Seine wirksame Substanz war ebenfalls die Zitronensäure, jedoch in einer stärkeren Konzentration als Subys Lösung. Staehler brachte eine 7 %ige Lösung zur Anwendung. Bei zwei von drei Patienten traten Schmerzen bis zur Kolik, Schüttelfröste und Fieber bis 40 Grad auf. Staehler schrieb wörtlich: "Die Methode ist keineswegs harmlos und wegen der möglichen Nebenreaktionen birgt sie erhebliche Gefahren in sich."

In den letzten Jahren wurde in der amerikanischen Fachliteratur mehrmals über die Anwendung von RENACIDIN berichtet (30, 31, 32, 33). Die Lösung bestand aus 65 % hochgepufferten, mehrwertigen, organischen Säuren, aus der Gruppe der Glucon-, Zitronen- und Malonsäure. Bei einer 10 %igen Lösung lag der pH-Wert bei vier. Ihr Anwendungsbereich erstreckte sich auf Phosphat- und Karbonatsteine. Klinisch wandte im Jahre 1959 zum ersten Male MULVANEY dieses Mittel an. Seinen Berichten zufolge wurde Renacidin

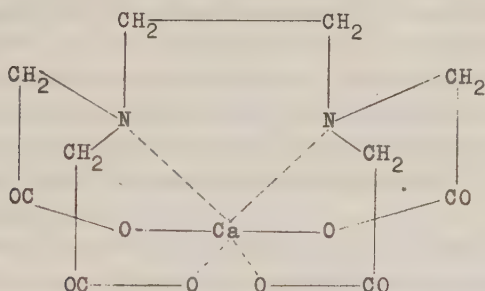
ohne toxische Folgen vertragen und bot günstige Auflösungsmöglichkeiten. SÜCKER (52) stellte jedoch in vitro-Versuchen fest, daß Renacidin nur einen praktisch verwendbaren Lösungseffekt auf Struvitsteine (Magnesiumammoniumphosphat) besitzt. Kalziumhaltige Steine zeigten bei der Behandlung mit Renacidin ein Wachstum, da die Zitronensäure des Lösungsmittels einen Austausch des Säurerestes bewirkte. Aus den Bestandteilen des Harnsteines und den Ionen des Lösungstoffes wurde vielfach eine neue, schwerer lösliche Substanz gebildet. Aus Amerika enthüllte ein neuerer Bericht (25), daß am Nierengewebe eines während der Spülung mit Renacidin plötzlich verstorbenen 41-jährigen Mannes starke Reaktionen aufgetreten sind. Es fand sich eine starke und in manchen Gebieten vollständige Zerstörung der Nierenstruktur vom subkapsulären Gewebe bis zu den Pyramiden spitzen. Nachdem die amerikanische Lebensmittel- und Gesundheitskontrolle Renacidin wegen schädlicher Nebenwirkungen aus dem Verkehr gezogen hatte, warnten auch das deutsche Bundesgesundheitsministerium und die zuständigen Landesbehörden vor der Anwendung dieses Medikamentes (57).

Um 1950 begannen in Amerika gleichzeitig an drei verschiedenen Instituten Untersuchungen mit der ÄTHYLENDI¹MINTETRAESSIGSÄURE (ADTE), die industriell bereits vielfach als Wasserweichmacher und zum Lösen von Kesselsteinen benutzt wurde.

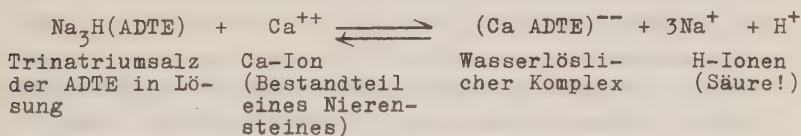


Ihr Wirkungsprinzip ist die Chelatbildung mit Kalziumionen. Unter Chelaten versteht man Verbindungen, bei denen

ein Metall oder Radikal ähnlich wie das Gelenk einer Schere gelagert ist. Sie entstehen z. B. bei der Auflösung von Metallsalzen mit Äthylendiamintetraessigsäureprodukten (36). Dabei dringt das mehrwertige Metall, Z. Bsp. Ca, in das Molekül ein und verdrängt den H aus seiner Bindung. Das Ca hängt dann wie eine Spinne im Netz und ist somit inaktiviert (9). Die freiwerdenden H-Ionen werden abgepuffert.



Die Säure selbst ist nicht wasserlöslich, jedoch in Verbindung mit ihren Salzen. Der Reaktionsvorgang der Komplexsalzbildung bei Auflösung eines Ca-haltigen Steines sieht wie folgt aus (49):



Die Verschiebung des Gleichgewichtes nach der rechten Seite wird durch eine hohe ADTE-Konzentration und durch sofortige Neutralisation der freiwerdenden H-Ionen begünstigt. Das Milieu muß also alkalisch sein und ein geeigneter Pufferzusatz ist notwendig (50). Da die ADTE mit dem Kation (Ca,Mg) reagiert, können sowohl Oxalat- wie

*) entnommen aus Niedick, v. Sengbusch, Timmermann: Urol. int 10 1960, 293

auch Phosphatsteine in Lösung gebracht werden (51). Durch Anwendung von Lithiumsalzen der ADTE können auch Harnsäuresteine angegriffen werden (50).

ABESHOUSE und WEINBERG (1) experimentierten mit dem Tetranatriumsalz der ADTE. Im wesentlichen arbeiteten sie mit einer 10 %igen Lösung, bei einem ph-Wert von 7,2. So ermutigend die Reagenzglasversuche waren, - sie versprachen eine Anwendung auch auf Oxalatsteine - so enttäuschend waren die Nebenwirkungen. Vierstündige Dauerblasenspülungen an Kaninchen führten zu starken entzündlichen Veränderungen, mikroskopisch erkennbar an Zerstörungen in der Mucosa und Submucosa. Nierenbeckenspülungen an sechs Hunden enthüllten ebenfalls makro- und mikroskopisch sichtbare Veränderungen der Schleimhaut.

GEHRES und RAYMOND (13) wandten die ADTE als Dinatriumsalz in 1,5 %iger isotonischer Lösung an, bei einem ph-Wert von 7-8. Die Gewebsverträglichkeit war günstiger, denn fünf- bis sechstündige Spülungen von Kaninchenblasen zeigten keine oder nur geringe Reaktionen. In vier von sieben Fällen war die klinische Behandlung erfolgreich und bei einem Patienten sind toxische Reaktionen aufgetreten, als eine Lösung mit einem ph-Wert von 9 statt 7,3 angewandt wurde.

SUBY (46) arbeitete ebenfalls mit einem Dinatriumsalz der ADTE in 2 %iger Lösung. Die Lösung war jedoch "entzündlicher" als die von ihm angegebene Lösung-G. Bei der an sieben Patienten versuchten klinischen Anwendung konnte er keinen Erfolg erzielen. Starke Schmerzen, Blutungen und Fieber machten eine chirurgische Entfernung der Steine notwendig.

Bei diesem Entwicklungsstand der Litholyse schaltete sich im Jahre 1958 das Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung in Hamburg in die Untersuchungen an der ADTE ein. Eine Arbeitsgruppe (V. Sengbusch, Niedick, Timmermann, Sücker, Knothe und Brozinski) beschäftigte sich im Zusammenhang mit chemischen und morphologischen Untersuchungen am Harnoxalat des Menschen (40), auch mit der Frage der experimentellen und chemischen Oxalatsteinauflösung (41). Die klinische Anwendung übernahm Timmermann.

Er berichtete, daß mit einer 2,5 %igen Titriplex III Lösung (ADTE in 5 %iger Lösung), gepuffert mit 3 %igem Triäthanolamin, bei einem pH-Wert von 8,6 eine völlig Auflösung aller kalziumhaltigen Steinformen, einschließlich des schwerlöslichen Kalziumoxalates erzielt werden konnte. Auch konnten die Harnsäureanteile der Mischkonkremente unter Bildung des wasserlöslichen Triäthanolammoniumurates aufgelöst werden (43). Das als Pufferzusatz dienende Triäthanolamin hat die Aufgabe, mit den bei der Umsetzung frei werdenden H-Ionen zu reagieren und leicht lösliche Ammoniumsalze zu bilden (42).

Für Harnsäuresteine wurde vorwiegend die Lösung P 30 verwandt, ein gepuffertes Tetralithiumsalz der ADTE (44). In neuerer Zeit warnte jedoch KOLLWITZ vor der Anwendung von Lithiumsalzen bei der direkten Bespülung von Harnsäuresteinen im Nierenbecken, da Tierversuche zeigten, daß Lithium durch die Nierenbeckenschleimhaut resorbiert wird und Neigung zur Kumulation im Organismus besitzt (26). Lithium hat in höheren Konzentrationen toxische Wirkungen auf das Zentral-Nerven-System (26).

Als souveränsten Wirkstoff für alle kalziumhaltigen Steine gab Timmermann das Lösungskonzentrat P 40 an. Es besteht

aus einer mit Triäthanolamin gepufferten 5 %igen Lösung des Trinatriumsalzes der ADTE mit einem ph-Wert von 8,6 (45). Die Lösung P 48 besteht ebenfalls aus einer 5 %igen Mischung des Trinatriumsalzes der ADTE mit Triäthanolamin als Pufferzusatz. Ihr ph-Wert liegt jedoch bei 8 (50).

Klinisch arbeitet Timmermann nach dem Dauerspülverfahren mit einem doppelläufigen Katheter, der für die Zeit der Behandlung im Körper belassen wurde. Die Spüldauer bewegte sich zwischen 26 und 760 Stunden (45).

Nach Timmermann konnte bis 1963 bei einem Krankengut von 100 Patienten in 41 Fällen eine totale Steinauflösung erzielt werden (20, 56). Die Hauptkomplikationen waren Fieber und Schmerzen (56). Auch bei komplikationsfreiem Verlauf waren die Temperaturen häufig subfebril. Außerdem wurden BKS-Steigerungen auf Werte von 20/40 mm Std. und 40/60 mm fast stets gefunden (56). Aus diesen Gründen empfahl Timmermann die gleichzeitige Anwendung von Antibiotika. Histologische Untersuchungen eines nach Abschluß interkurrent verstorbenen Patienten zeigten chronisch entzündliche Rundzelleninfiltrate in der Mucosa und Submucosa des Nierenbeckens (56).

Auf der 19. Tagung der deutschen Gesellschaft für Urologie in Köln 1961 berichtete Heusser, Basel. Er hatte in 16 Fällen die Spülmethode des Hamburger Arbeitskreises nachzuprüfen versucht. In keinem der Fälle gelangte er jedoch zu einem vollen Erfolg. Vielfach mußte er die Behandlung absetzen, da zu große Schmerzen und Fieber auftraten (17). Boeminghaus berichtete auf dem Symposium über die Möglichkeiten der Nierensteinauflösung 1962 in Hamburg wörtlich: "Die Ergebnisse der Hamburger Arbeitsgruppe sind voll anzuerkennen. Wir haben alle angefangen zu spülen und haben alle

Schiffbruch erlitten. Die Spülbehandlung mußte spätestens nach acht Tagen abgebrochen werden, da sich Fieber, Schmerzen und Blutungen beim Patienten einstellten (5). Neuerdings berichtete auch FRANTZ von zwei Spülversuchen mit Lösung P 40. Wegen starker Blutungen und unerträglicher Schmerzen mußten trotz Novocainzusatzes die Spülungen in beiden Fällen nach einigen Versuchen aufgegeben werden (11).

An der urologischen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurde die Lösung P 40 ebenfalls klinisch angewandt. Die Ergebnisse waren nicht ermutigend. Schmerzen, Unverträglichkeitserscheinungen, Fieber und Blutungen waren der Grund, die Spülungen trotz beobachteter Steinverkleinerungen abzubrechen. Die aufgetretenen Blutungen waren der unmittelbare Anlaß, die Gewebsverträglichkeit der Lösungen P 40 und P 48 tierexperimentell zu prüfen.

Experimenteller Teil

Methode

Als Versuchstier wurde der Hund verwandt. Das Nierenbecken konnte aus anatomischen Gründen nicht gespült werden, und beiderseitig hergestellte Ureterhautfisteln hatten regelmäßig eine ascendierende Infektion zur Folge, die das Ergebnis beeinträchtigt hatten. Deshalb wurde die Blase unvorbereiteter Tiere als Testobjekt gewählt. Ihre Schleimhaut besitzt ein typisches Übergangsepithel:

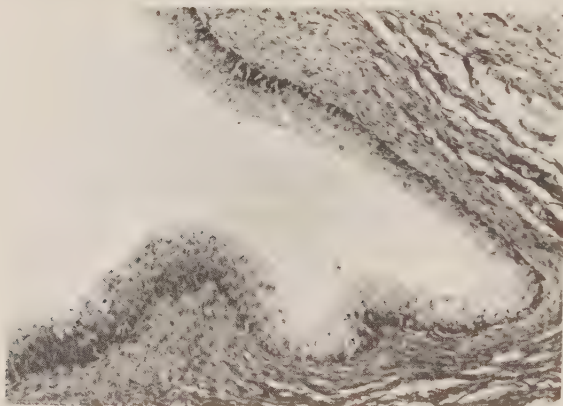


Abb. 1. Normale Hundebhase.

Die Hunde wurden mit Trapanal narkotisiert. Über einen Dauerkatheter wurde die Blase entleert und anschließend erfolgte die Instillation von 50ml der Testlösung. Das Mittel wurde eine Stunde in der Blase belassen und dann über den Katheter wieder entnommen. Anschließend wurden sofort wieder 50 ml eingefüllt und nach einer weiteren Stunde entnommen, bis die entsprechende Versuchsdauer erreicht war. Die Entnahmeflüssigkeit wurde gemessen und ihr Hämoglobingehalt bestimmt. Der Flüssigkeitsverlust

infolge der Perspiratio insensibilis und der Urinproduktion wurde durch Traubenzuckerinfusionen ausgeglichen. Am Ende der vorgesehenen Versuchsdauer wurden die Tiere mit einer Überdosis Trapanal getötet und die Bauchhöhle eröffnet. Der Zustand der Blase wurde makroskopisch von außen und innen untersucht und photographiert. Anschließend erfolgte noch eine histologische Untersuchung des Gewebes.

Die Untersuchungen wurden an 26 Hunden mittlerer Größe durchgeführt. Davon wurden für die Testung der Lösung P 40 acht Stück verwandt. Zur Prüfung der Lösung P 48 wurden zwei getrennte Testreihen angesetzt. Die erste erfolgte an 12 Hunden mit normaler Konzentration von P 48. Bei der zweiten wurden 6 Tiere mit Lösung P 48 halber Konzentration, d. h., zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, gespült.

Die Beurteilung des entstandenen Schleimhautschadens erfolgte nach drei Gesichtspunkten:

1. Nach dem makroskopischen Befund der Blasen-
außen- und -innenfläche,
2. nach den histologischen Veränderungen und
3. nach der Stärke des Hämoglobinverlustes.

Spülergebnisse mit Lösung P 40

I. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen:

1. Vierstundenspülung

Nach einer Spüldauer von vier Stunden zeigte die Blase von außen betrachtet keine Besonderheiten. Nach dem Aufschneiden fand sich jedoch eine grobwulstige Vorwölbung der Schleimhautoberfläche mit einzelnen, stecknadelkopfgroßen Blutungen.

Mikroskopisch war das Epithel zum Teil noch erhalten, zum Teil geschädigt und zum Teil völlig zerstört. Die Kapillaren der Submucosa waren prall mit Erythrozyten gefüllt und lumennah fanden sich fleckförmige Blutungen. Außerdem war die Submucosa durch ein Ödem verbreitert und die bindegewebigen Septen der Muskularis zeigten auch schon eine ödematöse Auflockerung.

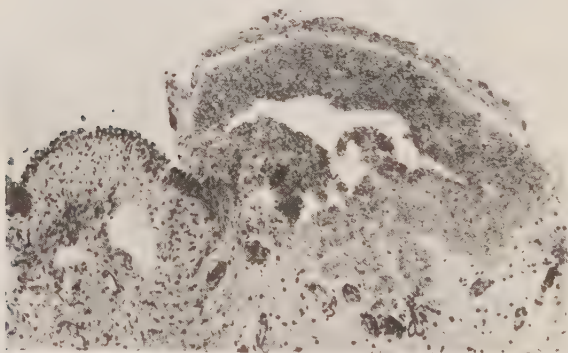


Abb. 2. 4 Std. Spüldauer. Rechts im Bilde vollständige Ablösung des Epithels. Neben deutlichem Ödem der Submucosa Erythrozytenanstritt.

2. Sechstundenspülung

Die Veränderungen waren hier stärker geworden. An der Außenwand war bereits ein subserös, glasiges Ödem zu erkennen.

Die eröffnete Harnblase zeigte jetzt bereits hirsekorn-große Blutungen und histologisch war das Epithel an der Oberfläche völlig abgelöst, lediglich in einzelnen Nischen waren noch Epithelreste erhalten. Die Submucosa war teils ödematös gequollen, teils von ausgedehnten Blutungen durchsetzt, und ihre Gefäße waren überwiegend stark erweitert. In den lumennahen Anteilen begann eine sehr spärliche Leukozyteninfiltration anzulaufen. Die Muskularissepten zeigten wiederum eine ödematöse Ver-breiterung, jedoch noch keine Blutungen.

Siebenstundenspülung

Obwohl die Spüldauer gegenüber der sechsständigen Be-handlung nur um eine einzige Stunde erhöht war, bedeutete dies eine starke Zunahme der geweblichen Veränderungen.

Dies fand sich an zwei Hunden, die beide sieben Stunden lang gespült wurden. Danach zeigte bereits die Außenfläche der Blase eine hämorrhagische und ödematöse Aufquellung und an der Innenfläche waren die bei der Sechsstundenspü-lung noch punktförmigen Blutungen größtenteils konfluiert.



Abb. 3. Siebenstundenspülung. Flächenhafte Blutung in die Blasenwand.

Das mikroskopische Bild zeigte neben einer vollständigen Zerstörung der Epitheldecke eine monströs aufgetriebene Submucosa, die mit Erythrozyten durchsetzt war. Auch die Muskelfaserbündel waren durch Blutungen weit auseinandergedrängt und der subseröse Raum wies teils eine ödematöse Verbreiterung, teils eine hämorrhagische Infarzierung auf (siehe Abb.) In der Submucosa war eine deutliche zellige Reaktion zu erkennen.



Abb. 4. Siebenstundenspülung: Hämorrhagisch Infarzierung der Muskularis propria.

4. Neunstundenspülung

Für sie wurden im ganzen drei Tiere verwendet. Dabei enthüllte sich der bisher eindrucksvollste Befund. Makroskopisch war die hämorrhagische Durchtränkung der gesamten Blasenwand bereits äußerlich gut zu erkennen. (siehe Abb.) An der Innenseite war normale Schleimhaut nicht mehr festzustellen, an ihre Stelle waren monströs aufgetriebene Blutblasen getreten.

Histologisch war praktisch die Epithelauskleidung der Blase nicht mehr vorhanden. Die Submucosa war monströs

aufgetrieben und fast lückenlos mit Erythrozyten durchsetzt. In lumennahen Anteilen fanden sich Nekrosebezirke, die von zahlreichen neutrophilen Granulozyten umgeben waren (siehe Abb. 5) Auch die Muskularis propria war mit Erythrozyten durchsetzt und der subseröse Raum wurde von Blutungen völlig eingenommen, so daß die Serosa weitgehend abgehoben erschien.

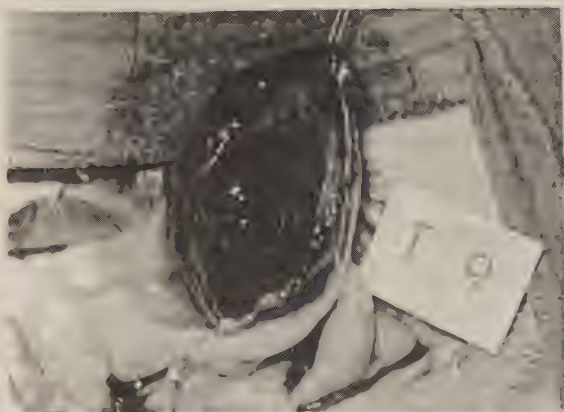


Abb. 5. Nach neunstündiger Spülung hamorrhagische Durchtränkung der gesamten Blasenwand.



Abb. 6. Neunstündenspülung: Lumennahe Nekrosezone mit Leukozyteneinwanderung.

5. Vierzehnstundenspülung

Nach vierzehn Stunden fand sich bei der Sektion gering hämorrhagisches Exsudat in der Bauchhöhle. Die gesamte Blase war von außen und innen blutunterlaufen und verquollen. Die Wand war erheblich verdickt.

Die Histologie war gekennzeichnet durch Blutungen in alle Schichten. Die Blaseninnenfläche wurde von der hämorrhagisch infarzierten Submucosa gebildet und die Oberfläche zum Blasenlumen wurde von kleinen, mit Granulozyten durchsetzten Nekrosen begrenzt. Die übrigen Schichten wiesen die gleichen Veränderungen wie nach neunstündiger Spüldauer auf.

II. Hämoglobinverluste:

Im Laufe der Spülversuche kam es bei allen Tieren ohne Ausnahme zu Blutungen aus der Blase. Ein Unterschied bestand nur im zeitlichen Beginn. Hatte es einmal zu bluten begonnen, dann nahm bei allen Tieren die Intensität mit der Spüldauer zu. Auffallend war, daß bei den meisten Versuchen zwischen der dritten und vierten Stunde eine deutliche Zunahme in der Hämoglobinausscheidung zu verzeichnen war. Die initial hohen Werte des Versuchstieres V/7 kamen sicherlich nicht nur durch die Spülung zustande, sondern waren Folge einer Katheterverletzung.

Tabelle 1.: Hämoglobinverluste in Milligramm

Std.	Tiere Nr.							
	III/4	IV/6	V/7	Vb/7	VI/9	VIb/9	I/9	II/14
1	-	-	288,0	6,3	-	3,2	15,4	-
2	-	-	120,0	114,7	-	28,5	37,9	-
3	0,84	45,0	84,0	355,5	7,48	62,5	156,0	26,25

Std.	Tiere Nr.							
	III/4	IV/6	V/7	Vb/7	VI/9	VIb/9	I/9	II/14
4	15,8	100,3	292,0	360,0	117,8	77,0	220,5	76,5
5	-	115,2	382,0	608,0	270,9	131,2	400,0	210,7
6	-	217,3	504,0	552,0	266,0	159,5	434,0	495,5
7	-	-	576,0	712,0	468,0	99,7	720,0	497,0
8	-	-	-	-	404,2	236,2	462,0	655,0
9	-	-	-	-	567,0	246,7	521,4	535,5
10	-	-	-	-	-	-	-	1070,7
11	-	-	-	-	-	-	-	1326,0
12	-	-	-	-	-	-	-	1164,8
13	-	-	-	-	-	-	-	2350,0
14	-	-	-	-	-	-	-	2576,0

Grundsätzlich kann man aus der Tabelle ein kontinuierliches Ansteigen der Hämoglobinverluste ersehen. Noch deutlicher zeigen dies die Durchschnittswerte aus allen Tieren.

Tabelle 2. Hämoglobinverluste pro Stunde

Std.	Durchschnitt aus x Tieren	Hämoglobin (mg)
1.	7	3,5
2.	7	25,8
3.	8	92,5
4.	8	157,4
5.	7	302,5
6.	7	375,4
7.	6	512,0
8.	4	439,3

Std.	Durchschnitt aus x Tieren	Hämoglobin (mg)
9.	4	467,6
10.	1	1070,7
11.	1	1326,0
12.	1	1164,8
13.	1	2350,0
14.	1	2576,0

Ergebnisse mit Lösung P 48 normaler Konzentration

Insgesamt wurden mit Lösung P 48 normaler Konzentration 12 Hunde behandelt. Davon erfolgten an acht Stück die Spülungen in der herkömmlichen Weise. Zwei Tiere wurden sechs Stunden lang gespült und erst nach einer Überlebenszeit von einer Woche getötet und untersucht, um die Regenerationsfähigkeit der geschädigten Schleimhaut beurteilen zu können. Die zwei letzten Hunde wurden sechs Stunden lang gespült und nach einer Woche nochmal sechs Stunden mit Lösung P 48 behandelt. Dann wurden sie sofort getötet und untersucht, um die Reaktion einer vorgeschädigten Blase auf eine erneute Spülung zu erkennen.

I. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen:

A. Sofortergebnisse einfach gespülter Tiere:

1. Vierstundenspülung:

Nach vier Stunden zeigte die Blasenaußenfläche keine nennenswerten Veränderungen. Nach Eröffnung der Blasen Vorderwand fanden sich an der Innenfläche kleinere und größere Schleimhautblutungen im Wechsel mit Abschnitten normaler Schleimhaut.

Mikroskopisch war das Epithel vornehmlich in prominenten Abschnitten der Schleimhaut zerstört. Die Submucosa wies ein deutliches Ödem mit fleckförmigen Blutungen auf. Lummennah fanden sich sogar einzelne Nekrosen (Abb.) Die Septen der Muskularis propria waren ödematös auseinander gedrängt.

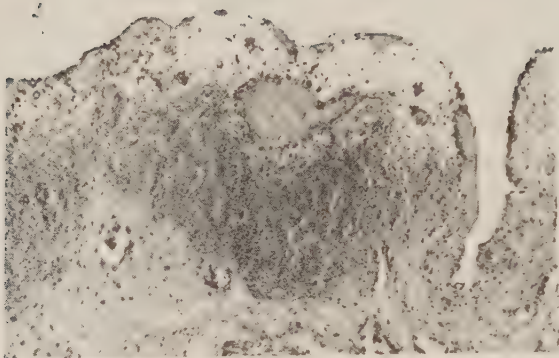


Abb. 7. P 48 Submucöse Blutung mit Nekrose.

2. Sechsstundenspülung:

Sie wurden wieder an zwei Hunden durchgeführt. Obwohl hierbei äußerlich an der Blase keine Besonderheiten auffielen, fanden sich an der Innenfläche zahlreiche, zum Teil großflächige Schleimhautblutungen.

Mikroskopisch boten die Präparate etwa gleichartige Veränderungen wie nach der Vierstundenspülung. Es fanden sich eine stark aufgelockerte Epithelschicht mit teilweiser Zerstörung und ausgedehnte Blutungen und ein Ödem in der Submucosa, das sich auch auf die Muskularissepten ausstreckte.

3. Achtstundenspülung:

Hier war eine deutliche Zunahme der Schädigung gegenüber den vier- und sechsstündigen Versuchen zu verzeichnen.

In beiden Fällen war die Blasenaußenfläche ödematös verquollen und die Innenfläche zeigte im ersten Fall punktförmige und an vielen Stellen konfluierende, im zweiten Fall großflächige Schleimhautblutungen (siehe Abb.)

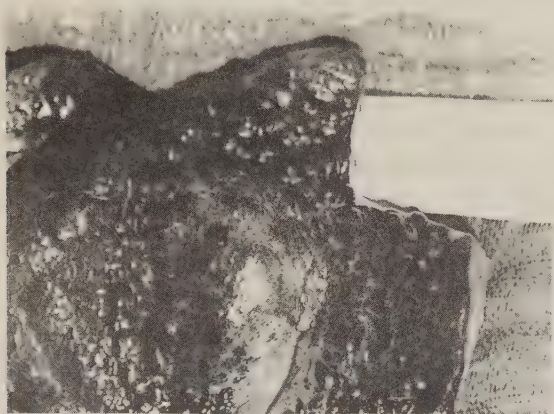


Abb. 8. P 48. Ausgedehnte Schleimhautblutung nach achtstündiger Spülung.

Mikroskopisch waren die Veränderungen etwas stärker beim zweiten Tier. Hierbei fand sich eine nahezu vollständige Zerstörung und Ablösung der Epitheldecke. Die Submucosa war ödematös verbreitert und nahezu lückenlos mit Erythrozyten vollgestopft. Diese hämorrhagische Infarzierung erstreckte sich auch auf weite Teile der Muskelschicht. In beiden Fällen wies die submucöse Schicht außerdem noch Nekrosen auf. Die Muskularis und die subserösen Schichten waren ödematös verbreitert.

4. Zehnstundenspülung:

Gegenüber den Ergebnissen der Spüldauer von acht Stunden war nur eine geringe Zunahme der Schädigung festzustellen.

Makroskopisch war bei beiden Testhunden eine ödematöse Aufquellung an der Blasenaußenfläche zu erkennen. Nach Eröffnung der Blase bot sich das übliche Bild einer Zerstörung der Schleimhaut mit großflächigen Blutungen.

Die Histologie erbrachte einen vollständigen Epithelschwund, ein submucöses Ödem mit dichter hämorrhagischer Infarzierung und in Lumennähe zahlreiche, abgegrenzte Nekrosen. Weiterhin wies die Submucosa mittelgradige entzündliche Infiltrationen auf. Ein Ödem der Muskularis- und Subserosaschicht rundete das Bild ab.

5. Zwölfstundenspülung:

Nach zwölf Stunden war die hämorrhagische Durchtränkung der gesamten Blasenwand bereits äußerlich sichtbar. Die Innenfläche bot eine nahezu vollständige blutunterlaufene Schleimhaut.

Die histologische Untersuchung erbrachte, wie bei den vorübergehenden Präparaten, eine vollkommene Zerstörung des Epithels. Dazu eine Verbreiterung der Submucosa mit hämorrhagischer Infarzierung und zahlreichen fleckförmigen Nekrosen, die von einem schwachen Leukozytenwall begrenzt waren. Die erythrozytäre Infiltration reichte bis in die bindegewebigen Septen der Muskularis.

B. Regenerationsfähigkeit der Blaseschleimhaut.

Zur Untersuchung der Regenerationsfähigkeit einer geschädigten Blase wurden zwei Testhunde je sechs Stunden lang gespült und erst nach einer Woche getötet und untersucht.

An der Blasenaußenfläche war bei beiden Tieren nichts Auffälliges festzustellen. Nach Eröffnung der Blase fanden sich jedoch unter einer glatten Schleimhautoberfläche

größere und kleinere dunkle Bezirke, die von ehemaligen Blutungen stammten.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine Schleimhaut mit weitgehend normaler Struktur. Das Epithel war wieder hergestellt und die Submucosa nur mäßig verbreitert. Ihre Gefäße waren vermehrt und dicht mit Erythrozyten gefüllt. Hinzu kam eine mäßige leukozytäre Infiltration der Submucosa. Hier fanden sich auch Nekrosen mit Blutungen und braunem Pigment. (Hämosiderin). Wesentlich jedoch war, daß in der Submucosa neben der Gefäßvermehrung eine Herabsetzung der Bindegewebsfärbbarkeit der lumennahen Anteile und eine starke Auflockerung der Struktur gefunden werden konnte.



Abb. 9: P 48: Zustand eine Woche nach sechsständiger Spülung:

C. Sofortergebnisse nach doppelter Spülung.

Um die Reaktion einer vorgeschädigten Blase zu untersuchen, wurden zwei Hunde, wie oben, zuerst sechs Stunden lang gespült und nach einem achttägigen Zwischenraum nochmals sechs Stunden mit P 48 behandelt. Anschließend wurde dann die Blase sofort untersucht.

Dabei konnte man von außen in beiden Fällen keine Besonderheiten erkennen. Jedoch waren die Innenflächen der Blasen mit fleckförmigen Blutungen durchsetzt.

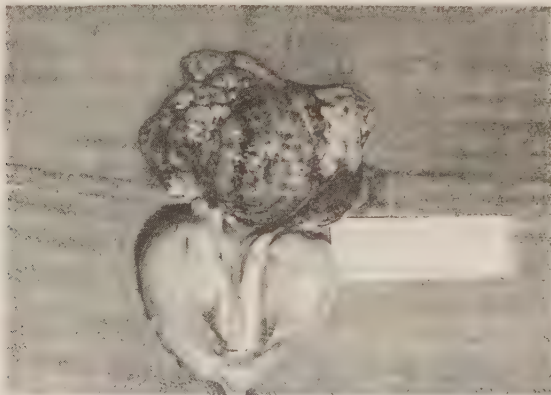


Abb. 10: P 48: Zustand nach doppelter Spülung mit einer Woche Zwischenraum.

Histologisch zeigte sich bei beiden Tieren, daß durch die erneute Einwirkung der Spüllösung das Epithel zum größten Teil wieder abgelöst war. In der Submucosa fanden sich neben der üblichen ödematösen Verbreiterung und hämorrhagischen Infarzierung deutlich vermehrte, neugebildete Bindegewebezellen und eine Auflockerung der Bindegewebestruktur. Dazu kamen zahlreiche neugebildete Kapillaren. Außerdem fanden sich stellenweise Nekrosezonen und alte Blutungsherde. Die Nekrosezonen reichten zum Teil tief in die Schleimbaut. Eine entzündliche Reaktion war nur in sehr mäßigem Grade zu finden. Schließlich waren bei beiden Tieren die Muskularissepten verbreitert und bei einem der beiden wies die Subserosa ebenfalls ein leichtes Ödem auf.

II. Hämoglobinverluste:

Wie bei Lösung P 40 kam es auch hier im Verlaufe der Versuche bei allen Tieren zu progredienten Blutungen aus der Blase. In den folgenden Tabellen sind alle mit P 48 behandelten Tiere aufgeführt.

Tabelle 3: P 48, Hämoglobinverluste in mg

Std.	Tiere Nr.											
	XIII/4	X/6	Xb/6	XVIII/6	XVII/6	XVI/6/6	XV/6/6	XIII/8	XII/8	XI/10	Xb/10	XIV/12
1	-	-	0,2	9,9	8,8	1,4	-	11,0	0,5	145,0	-	6,1
2	3,8	2,5	1,0	10,3	15,0	18,6	1,0	130,0	60,0	100,0	1,9	16,4
3	3,2	4,4	6,5	14,0	55,0	210,0	2,1	275,0	100,0	260,0	3,2	130,0
4	5,2	8,2	51,0	19,0	320,0	380,0	4,6	435,0	175,0	265,0	3,4	225,0
5	-	57,0	60,0	66,0	520,0	620,0	13,8	575,0	130,0	310,0	145,0	350,0
6	-	160,0	294,0	105,0	380,0	1010,0	41,2	720,0	250,0	295,0	280,0	385,0
7	-	-	-	-	-	-	-	750,0	415,0	205,0	475,0	460,0
8	-	-	-	-	-	-	-	920,0	305,0	310,0	530,0	360,0
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	260,0	700,0	450,0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	325,0	660,0	470,0
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	530,0
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	690,0

Die Progredienz des Blutverlustes wird noch deutlicher bei der Betrachtung der durchschnittlichen stündlichen Hb-Ausscheidungen. Auch hier ist ab der vierten Spülstunde eine deutliche Zunahme der Hb-Ausscheidung festzustellen.

Tabelle 4: P 48 Hämoglobinverlust pro Std. in mg

Std.	Durchschnitt aus x Tieren	Hämoglobin (mg)
1	11	3,8
2	12	26,7
3	12	82,9
4	12	145,3
5	11	235,3
6	11	328,5
7	5	413,1
8	5	485,8
9	3	480,6
10	3	507,4
11	1	477,0
12	1	690,0

Ein überraschendes Ergebnis brachte ein Vergleich der Hämoglobinverluste bei den doppelt gespülten Tieren zwischen der ersten und der zweiten Spülung. Dabei zeigte sich, daß die Blutungen aus der Blase bei der zweiten Behandlung wesentlich unter denen der ersten lagen:

Tabelle 5: P 48, Hb-Verlust pro Std. bei Doppelspülung

Std.	Durchschnitt aus x Tieren	Hämoglobinverlust (mg)	
		1. Spülung	2. Spülung
1	2	0,5	0,0
2	2	10,3	0,7
3	2	122,1	2,2
4	2	167,3	49,3

Std.	Durchschnitt aus x Tieren Hämoglobinverlust (mg)		
		1. Spülung	2. Spülung
5	2	279,7	173,2
6	2	435,9	300,5

Spülergebnisse mit Lösung P 48 halber Konzentration

In der Literatur sind einige Fälle bekannt, bei denen man die Gewebstoxizität harnsteinchemolytischer Substanzen durch Verdünnung, also durch Herabsetzen der Konzentration, zu mildern versuchte. Deshalb wurde im Anschluß an die besprochenen Versuche die Lösung P 48 zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und ihre Verträglichkeit in einem Zeitraum von 4 bis 8 Stunden durch Spülungen an insgesamt sechs Hunden untersucht.

Unter den sechs Tieren war wiederum eines, das nach einer sechsständigen Spülung eine Woche lang lebte und eines, das mit achttägigem Zwischenraum zweimal gespült wurde.

I. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen

A. Sofortergebnisse einfach gespülter Tiere

1. Vierstundenspülung

Erstaunlich waren die bereits nach vier Stunden aufgetretenen makroskopischen Befunde. Äußerlich war eine ödematöse Verquellung zu erkennen und die Blaseninnenfläche wies zahlreiche stecknadelkopfgroße bis konfluierende, großflächige Blutungen auf (s. Abb.)

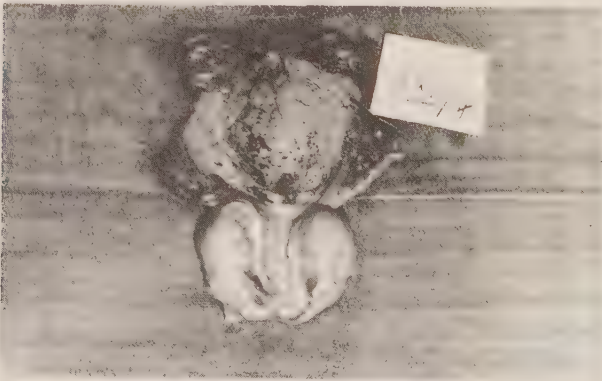


Abb. 11: P 48, halbe Konzentration: Stecknadelkopfgroße bis großflächige Schleimhautblutungen nach vierstündiger Spülung.

Histologisch war im Blutungsbereich die Epitheldecke weitgehend abgelöst. Nur noch an einzelnen Stellen war eine basale, nicht mehr geschlossene Zellage erhalten. In der gesamten Submucosa fand sich eine hämorrhagische Infarzierung, die mit ihren Grenzen bis in die bindegewebigen Septen der Muskularis reichte. Die Submucosagefäße waren mit Erythrozyten prall gefüllt und randständig fanden sich vereinzelte Granulozyten, die extravasal jedoch nur ganz vereinzelt zu erkennen waren.

2. Sechsstundenspülung

Obwohl nach sechs Stunden Spüldauer an der Blasenaußenfläche noch keine Besonderheiten zu erkennen waren, bot die Innenseite wieder das Bild konfluierender Schleimhautblutungen.

Das histologische Ergebnis entsprach dem der Vierstundenspülung.

3. Achtstundenspülung

Bei zwei acht Stunden lang gespülten Tieren ergaben sich gleichartige Ergebnisse. Bei unauffälliger Blasenaußenfläche war die Schleimhaut in großen Bezirken blutunterlaufen.

Histologisch fand sich eine Zerstörung des größten Teils des Epithels und in der Submucosa, besonders in lumennahen Anteilen, eine nahezu lückenlose Erythrozyteninfiltration, die zum Teil bis in die Muskularissepten reichte. Um an der Oberfläche der Submucosa gelegene kleine Nekroseherde gruppierten sich auch einige Granulocyten, ohne jedoch einen echten Wall zu bilden.

B. Regenerationsfähigkeit der Blasenschleimhaut

Acht Tage nach der Spülung war an der Blasenaußenfläche nichts mehr zu erkennen und nach Eröffnung der Blase

fand sich eine glatte Schleimhautoberfläche mit mehreren kleineren und größeren, dunkel gefärbten Bezirken.

Im histologischen Bild war die Epitheldecke bis auf einige Stellen wieder vollständig vorhanden. Die Submucosa zeigte sich jedoch verbreitert und aufgelockert. Sie wurde fleckförmig von Erythrozyten durchsetzt, die von einem Granulozytenwall umgeben waren. Die sternförmigen Bindegewebszellen, die submucösen Gefäße und Kapillaren waren vermehrt. An der Muskularis war nichts Auffälliges mehr zu finden.

C. Sofortergebnisse nach doppelter Spülung

Nach zweifacher sechsständiger Spülung mit achttägigem Zwischenraum bot die Blase neben einer unauffälligen Außenfläche an der Innenfläche punktförmige Schleimhautblutungen.

An den histologischen Präparaten ließ sich neben den neuen Zerstörungen noch der Ausheilungsprozeß erkennen. Bis auf basale Zellagen war das Epithel wieder zerstört und die Submucosa wies eine starke Verbreiterung auf. Eine auffällige Neubildung von Kapillarsprossen und, besonders in lumen-nahen Anteilen, eine Vermehrung der ortsständigen Bindegewebszellen war deutlich zu erkennen. Vereinzelt fanden sich auch noch Nekrosezonen, die von einem Granulozytenwall umsäumt waren. Die Muskularissepten wiesen dazu ein mittelgradiges Ödem auf.

II. Hämoglobinverluste

Trotz der verdünnten Lösung kam es bei allen Versuchstieren im Laufe der Spülungen zu progredienten Blutungen aus der Blase. Lediglich die Intensität der Blutungen war gegenüber den Spülungen mit P 40 normaler Konzentration etwas verringert. Einzelheiten sind aus den folgenden Tabellen zu ersehen.

Tabelle 6: P 48, Halbe Konzentration. Hb-Verlust in mg

Std.	Tiere Nr.					
	XXI/4	XX/6	XXIV/6	XXV/6/6	XXII/o	XXIII/8
1	12,1	0,0	0	0	0	0,4
2	20,8	0,5	3,5	0,5	1,6	11,2
3	243,0	1,95	8,1	6,2	173,0	180,0
4	306,0	3,6	96,0	19,8	204,0	123,0
5		20,6	174,0	19,8	495,0	90,0
6		123,0	162,0	93,0	165,0	132,0
7					425,0	294,0
8					246,0	380,0

Tabelle 7: P 48: Halbe Konzentration und normale Konzentration - Hämoglobinverlust pro Std.

Std.	Durchschn. aus x Tieren	halb.konz.	normale Konz.
1	6	1,95	3,8
2	6	6,68	26,7
3	6	67,53	82,9
4	6	115,9	145,3
5	5	88,4	235,3
6	5	104,1	328,5
7	2	190,3	413,1
8	2	210,1	485,8

Zum Vergleich sind in der letzten Tabelle die Hämoglobinverluste bei Spülungen mit normaler Lösung P 48 mitangegeben.

Die Hämoglobinverluste der doppelten Spülungen erbrachten das gleiche Ergebnis wie im vorhergehenden Kapitel mit normaler Konzentration der Lösung P 48. Das heißt, daß die Blutungen bei der ersten Spülung wesentlich höher waren als bei der zweiten.

Tabelle 8: P 48, halbe Konzentration: Hämoglobinverlust pro Std. bei Doppelspülung

Std.	1. Spülung	2. Spülung
1	0	0
2	0,4	0,1
3	3,7	1,2
4	12,8	2,0
5	13,8	7,7
6	97,6	11,0

Z u s a m m e n f a s s u n g d e r E r g e b n i s s e

Im Verlaufe der an 26 Hunden mit den Lösungen P 40, P 48 und P 48 halber Konzentration durchgeführten Blasenspülungen kam es bei allen Tieren zu deutlichen Schleimhautreaktionen. Lediglich der zeitliche Beginn und das Ausmaß der Schädigungen waren bei den einzelnen Testlösungen unterschiedlich.

Makroskopisch war schon äußerlich in vielen Fällen eine ödematöse Verquellung und manchmal auch eine hämorrhagische Durchtränkung der gesamten Blasenwand feststellbar. An der Blaseninnenfläche waren alle Übergänge von stecknadelkopfgroßen Blutpunkten bis zur flächenhaften Blutung unter die gesamte Blaseninnenfläche zu beobachten.

Histologisch waren die weitaus schwersten Folgen nach den Spülungen mit der Lösung P 40 festzustellen. Nach vierstündiger Spülung waren die Ergebnisse bei allen drei Lösungen im wesentlichen noch gleich. Dabei war in Gebieten der punktförmigen Schleimhautblutungen das Blasenepithel vollständig zerstört. Das gleichzeitig bestehende submucöse Ödem breitete sich im weiteren Verlauf der Spülungen verschieden stark aus. Es drängte dabei durch ödematöse Anschwellung der Bindegewebszüge der Muskularis propria deren Muskelfasern auseinander. Nach der sechsten Spülstunde war es bei der Lösung P 40 subserös nachweisbar, während dies bei der Lösung P 48 nach der achten Spülstunde der Fall war.

Die in der vierten Spülstunde bereits makroskopisch sichtbaren Blutpunkte konfluieren im weiteren Verlauf und breiteten sich in tiefere Schichten des Gewebes aus. Nach neun Stunden Spülung mit Lösung P 48 waren sie durch die gesamte Blasenwand vorgedrungen und subserös sichtbar. In diesen Fällen war die Zerstörung des Epithels vollständig geworden. Dazu kamen oberflächliche Nekrosen in lumennahen Anteilen der Submucosa, gegen die jedoch nur schwache leukozytäre Abwehrvorgänge anliefen.

Nach neun Stunden mit Lösung P 40 und nach zwölf Stunden mit Lösung P 48 war aus einer normalen Blase eine epithellose offene Wunde geworden.

Die histologischen Befunde mit Lösung P 48 halber Konzentration waren im ganzen etwas geringer, als in den vorgenannten Fällen. Allerdings wurde nur bis zur achten Stunde gespült. Immerhin fand sich danach neben einer Epithelzerstörung eine hämorrhagische Infarzierung der Mucosa, die sich bis auf die bindegewebigen Septen der Muskularis propria ausdehnte.

Daß der Schleimhautschaden narbig ausheilte, zeigte sich an den Tieren, die nach der sechsständigen Spülung eine Woche lang lebten und dann erst untersucht wurden. Histologisch ließ sich dabei eine verwaschene Bindegewebsstruktur mit geringerer Färbbarkeit der lumennahen Anteile feststellen. Zusätzlich fanden sich eine auffällige Vaskularisation in der Submucosa und eine Vermehrung der sternförmigen Bindegewebszellen.

Außer den geweblichen Veränderungen zeigten die Spülversuche, daß es bei allen Tieren zu progredienten Blutungen aus der Blase kam. Die Intensität der Blutverluste war bei der Lösung P 40 am stärksten. Bei den meisten Versuchen war jedoch zwischen der dritten und vierten Stunde die Blutung bereits makroskopisch an der Farbe der abgelassenen Spülflüssigkeit sichtbar. Im allgemeinen verliefen dann die Blutungen proportional der Länge der Spülversuche.

Die histologisch festgestellte narbige Ausheilung des Schleimhautschadens bestätigten die doppelt gespülten Tiere durch die weitaus geringeren Hämoglobinausscheidungen bei den zweiten Spülungen.

D i s c u s s i o n

Die bisher erprobten Litholyseflüssigkeiten zeigten tierexperimentell alle mehr oder weniger stark ausgeprägte Gewebsnebenwirkungen:

ALBRIGTH'S Zitronensäuremischung führte in der Kaninchenblase nach 15 Minuten zu leichten Blutungen. Nach vier Stunden war die Blasenschleimhaut dunkelrot verfärbt und gallertig ödematös geschwollen. Histologisch fand sich eine Desquamation der Mucosa mit deutlichen Hämorrhagien und Ödemen (48).

Die SUBY'SCHE Lösung G führte nach vier Stunden zu starken Ödembildungen (48).

Tierexperimente mit verschiedenen ADTE-Lösungen erbrachten alle ähnliche Ergebnisse.

ABESHOUSE und WEINBERG (1) erzielten nach vierstündigen Kaninchenblasenspülungen mit einer 10 %igen Lösung des Tetranatriumsalzes der ADTE starke entzündliche Veränderungen, die sich histologisch bis tief in die Mucosa und Submucosa ausdehnten. An Nierenbecken von sechs Hunden konnten die gleichen Veränderungen beobachtet werden.

Auch die Untersuchungen von GEHRES und RAYMOND (13) mit einer 1,5%igen ADTE Lösung erbrachten nach fünf bis sechs Stunden Spüldauer an der Kaninchenblase toxische Reaktionen.

KALLISTRATOS (19) hatte bis vier Stunden an der Kaninchenblase bei niedrigen ADTE Konzentrationen im alkalischen pH-Bereich keinen lokalen Reiz gefunden. Höhere ADTE-Konzentrationen verursachten jedoch ausgedehnte Blutungen und Zerstörungen in allen Wandschichten. Wie Kallistratos vermutet, können Konzentrationen von 7 - 10 % zur "Harnblasenapoplexie" und zum Exitus führen.

Allen bisherigen tierexperimentellen Erprobungen der ADTE ist eines gemeinsam. Die Spüldauer betrug maximal nur vier Stunden. Mit Ausnahme der verdünnten Lösung von Kallistratos sind in allen Fällen teils schwächere, teils stärkere Schleimhautveränderungen nachgewiesen.

Wie aus den Publikationen von TIMMERMANN (45) bekannt ist, sind zur Steinauflösung mit ADTE-Lösungen aber wesentlich höhere Zeiten notwendig. Dies wird im ununterbrochenen Dauerspülverfahren auch klinisch praktiziert. Um ein klares Bild über die Nebenwirkungen zu erhalten, ist es nicht nur gerechtfertigt, sondern erforderlich, die Tierversuche länger als vier Stunden auszudehnen. Unsere Experimente dauerten bis maximal vierzehn Stunden und die Ergebnisse bestätigten die Berechtigung dieser Überlegung.

Alle Spülungen zeigten, daß innerhalb von vier Stunden der schwere toxische Schaden in seiner Ausdehnung noch gar nicht abzusehen ist. Sein ganzes Ausmaß wird erst nach längeren Spülzeiten deutlich.

Bis zur vierten Spülstunde waren die Blutungen nach außen relativ gering. An der Blaseninnenfläche fanden sich einzelne Blutpunkte und das Epithel war streckenweise noch erhalten. In den Muskularissepten und der Serosa fand sich meist nur ein Ödem.

Nach der vierten Spülstunde nahmen die Hb-Ausscheidungen jedoch sprunghaft zu, wie aus den Tabellen des experimentellen Teiles ersichtlich ist. Die bis zur vierten Spülstunde sichtbaren Blutpunkte konfluieren bei längerem Spülverlauf und nach acht bis zwölf Stunden war aus einer normalen Blase eine epithellose offene Wunde geworden. Dabei waren die Muskularissepten und die Serosa blutig durchtränkt und nach vierzehn Stunden fand sich sogar hämorrhagisches Exsudat in der Bauch-

höhle. In allen diesen Fällen war die Progredienz der Zerstörung so stark, daß keine nennenswerte leukozytäre Abwehrreaktion mehr stattfinden konnte.

Nach den klinischen Berichten ist anzunehmen, daß sich ähnliche Vorgänge im menschlichen Nierenbecken abspielen. Die blutgefärbte Rückspülflüssigkeit, die dumpfen Lumbalschmerzen sowie mehrfach beobachtet pyelonephritische Temperaturschübe sprechen dafür. Es ist leicht vorstellbar, daß durch die große Wundhöhle nach langer Spüldauer eine direkte Kommunikation mit dem Gefäßsystem zustandegekommen ist. Damit besteht die Möglichkeit der direkten Einwanderung von Mikroorganismen in die Blutbahn. Ein Keimbefall des Nierenbeckens ist bei der Anwendung großkalibriger Dauerspülsonden nicht vermeidbar (10). Somit finden auch die schweren septischen Temperaturschübe im Verlauf der Spülungen am Menschen eine hinreichende Erklärung. Zusätzlich besteht noch die Gefahr, daß durch die im Wundbett eröffneten Gefäße ein direkter Übertritt des Lösungsmittels in die Blutbahn erfolgen kann.

Diese akuten Spülkomplikationen erfordern kürzere Spülzeiten. Nach unseren Experimenten wären an der Hundeblase nur Spülzeiten von vier bis allerhöchstens sechs Stunden möglich. Wie die Untersuchungen der gespülten Blase nach einer Woche zeigten, ist dieser Schaden ausheilbar, jedoch über vernarbendes Bindegewebe. Histologisch war das Epithel wieder vollständig intakt, jedoch fanden sich in der Submucosa eine verwaschene Bindegewebestruktur mit einer auffälligen Vaskularisation und einer Vermehrung der sternförmigen Bindegewebszellen. Bei der Wiederholungsspülung nach einer Woche waren zwar die Hämoglobinausscheidungen geringer, der geweblich-histologische Schaden jedoch genauso groß. Theoretisch wäre es zwar möglich, die Ausheilung immer wieder abzu-

warten, aber dies würde enorm lange Behandlungszeiten erfordern, wenn mit einer Gesamtspüldauer bis zu 760 Stunden gerechnet werden muß (45).

Die wiederholten Spülungen wären zudem ein dauernder Anreiz zur Narbenbildung, die zu empfindlichen Spätkomplikationen führen würde. Einschränkungen der Kontraktionsfähigkeit und Motilität des Nierenbeckens, des Ureters und der Blase wären im leichtesten Fall, Ureterabgangsstrikturen, Schrumpfblasen und schwere periurethrale Verschwiellungen wären im schwersten Falle die Folgen.

Die geschilderten akuten Spülkomplikationen und die möglichen Spätschäden zeigen, daß die Nebenwirkungen der Steinauflösungsflüssigkeiten P 40 und P 48 sehr groß sind. Als Kaufpreis des therapeutischen Effektes der Steinauflösung sind sie zu hoch. Die Harnsteinchemolyse mit den Lösungen P 40 und P 48 kann deshalb als konservative Behandlungsmethode nicht empfohlen werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ABESHOUSE and WEINBERG:
Experimental study of solvent action of versene
on urinary calculi.
J.Urol. 65, 316, (1951)
2. ABRAMSON, D. J.:
Solution of vesical phosphatic calculi.
J. Urol. 50, 197, (1943)
3. ALBRIGHT, F., Bulkowitch, L. W., CHUTE, R.:
Nonsurgical aspects of the kidney stone problem.
J. Americ.Med. Ass. 113, 2049, (1939)
4. ALBRIGHT, F.:
Some medical aspects of the renal stone problem.
New. Engl. J. Med. 217, 1063, (1937)
5. BOEMINGHAUS:
Discussion zum Symposium über die Möglichkeiten
der Nierensteinauflösung in Hamburg 1962.
Urologe 1, 221, (1962)
6. BOSHAMER, K.:
Lehrbuch der Urologie.
Gustav Fischer, Stuttgart 1963, S. 137.
7. BROSIG, W., KLOSTERHALFEN, H., KAUFMANN, J.:
Zum Problem der Steinauflösung
Z. Urol. 54, 245, (1961)
8. CROWELL, A. J.:
Cystin nephrolithiasis: Report of case with
roentgenographic demonstration of disintegration
of stone by alkalization
Surg. Gyn. Obstet., 38, 87, (1924)
9. DULCE, H. J.:
Biochemie der Steinauflösung durch Komplexbildner.
Verhandlungsbericht der deutschen Gesellschaft
für Urologie. 19. Tagung, Köln 1961.
Springer Verlag, 1962, S. 183

10. FENNER, O., KALLISTRATOS, G., TIMMERMANN, A.:
Über die Bedeutung der Infektion in den Harnorganen für die klinische instrumentelle Nierensteinchemolyse.
Urologe 3, 190, (1964)
11. FRANTZ, D.:
Zur Technik der Nierensteinchemolyse.
Urologe 3, 336, (1964)
12. GACA, A.:
Die Wirksamkeit der Litholyse bei der konservativen Behandlung von Harnsteinen.
Verhandlungsbericht der deutsch. Gesellsch. f. Urol.
19. Tagung, Köln, 1961,
Springer Verlag, 1962, S. 198.
13. GEHRES, R.F., RAYMOND, S.:
A new chemical approach to the dissolution of urinary calculi
J. Urol. 65, 474, (1951)
14. GRAEFE, v. C.F., WALTHER, v. PH., BRÜNNINGHAUSEN H.S.,
JAEGER
Über die Lithotritie.
Journal der Chirurgie und Augenheilkunde 23,
226, (1835)
15. HABERLING-HÜBOTTER-VIERORDT:
Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker vor 1880. (Gruithuisen)
Band 2, 873, (1962)
16. HAMER, H.G., LERTZ, H. O.:
Disappearance of renal calculi following the employment of solution G: Report of a case.
J. Urol. 52, 475, (1944)

17. HEUSSER, H., RUTISHAUSER, G.:
Klinik der Steinauflösung durch Nierenbeckenspülung.
Verhandlungsbericht der deutsch. Gesellsch. f. Urologie
19. Tagung, Köln 1961
Springer Verlag, 1962, S. 190
18. HODGE, J.G., HAYLLAR, B.L., ROGER, A.W.:
A new series of citrate buffers for use in urinary tract lithiasis.
J. Urol. 48, 204, (1942)
19. KALLISTRATOS, G.:
Pharmakologische Untersuchungen der Nierensteinlösungsmittel im Tierversuch.
Urologe 2, 236, (1963)
20. KALLISTRATOS, G., SENGBUSCH, v.R., TIMMERMANN, A.:
Die Nierensteinchemolyse, ein Beitrag zur Therapie des Steinleidens.
Mü. med. Wschr. 105, 672, (1963)
21. KEYSER, L.D., LINWOOD, D.:
Recurrent urolithiasis: Etiologic factors and clinical management
J. americ. med. Ass. 104, 1299, (1935)
22. KEYSER, L. D.:
Newer concept of stone in the urinary tract.
J. Urol. 42, 420, (1939)
23. KEYSER, L. D.:
Urinary lithiasis: A review of a quarter century of research.
J. Urol. 50, 169, (1943)
24. KEYSER, L. D., SCHERER, P. C., CLAFFEY, L. W.:
Studies in the dissolution of urinary calculi: Experimental and clinical aspects.
J. Urol. 59, 826, (1948).

25. KOHLER, P. P.:
Renacidin and tissue reaction.
J. Urol. 87, 102, (1962)
26. KOLLWITZ, A.A.:
Zur therapeutischen Verwendbarkeit von Lithium-
salzen beim Harnsäuresteinleiden.
Urologe 3, 360, (1964)
27. LANDECKER, H. M.:
Zur Problematik der Nierenbeckendauerspülung.
Urologe 1, 219, (1962)
28. MARTIN, Col.:
Col. Martin on destroying the stone in the bladder.
Med. and phys. J. 20, 120, (1799)
29. LEYER, J.:
Über die Auflösung von Blasensteinen durch per-
manente Säuredurchspülung der Blase.
Z. urol. Chir. 26, 343, (1929)
30. MULVANEY, W. P.:
A new solvent for certain urinary calculi:
A preliminary report.
J. Urol. 82, 546, (1959)
31. MULVANEY, W. P.:
The clinical use of Renacidin in urinary
calcifications.
J. Urol. 84, 206, (1960)
32. MULVANEY, W.P., HENNING, D. C.:
Solvent treatment of urinary calculi:
Refinements in technique.
J. Urol. 88, 145, (1962)
33. MURRAY, R.:
Dissolution of bilateral staghorn calculi with
Renacidin.
J. Urol. 88, 141, (1962)

34. "NOTIZEN ZUM THEMA"
Gab Walpole den Anlaß zu Blacks Dissertation ?
Ciba Zeitschrift 113, 4199 (1947)
35. RANDALL, A., CAMPBELL, E.W.:
Alkaline inkrustrated dystitis.
J. Urol. 37, 284, (1937)
36. RÖMPP, H.:
Chemie - Lexikon
Stuttgart 1962, S. 778.
37. RUTISHAUSER, G., HEUSSER, H., GRÜTTER, O.,
SCHWANDER, H.:
Zur chemolytischen Behandlung von Harnwegskon-
krementen.
Schw. med. Wschr. 91, 1362, (1961)
38. SAUER, H.R., NETTER, E.:
The bactericidal action of the stone dissolving
agent Solution G
J. Urol. 50, 191, (1943)
39. SENGBUSCH v. R., TIMMERMAN, A.:
Die Bildung von Calciumoxalatmikrosteinen im
menschlichen Harn und ihre Veränderung durch
diätetische und medikamentöse Maßnahmen.
Urol. int. 5, 218, (1957)
40. SENGBUSCH, v.R., NIEDICK, B., TIMMERMAN, A.:
Chemische und morphologische Untersuchungen
am Harnoxalat des Menschen.
Urol. int. 7, 309, (1958)
41. SENGBUSCH, v.R., NIEDICK, B., TIMMERMAN, A.:
Versuche zur experimentellen und klinischen
Oxalatsteinauflösung.
Urol. int. 10, 291, (1960)
42. SENGBUSCH v.R., BROZINSKI, M., TIMMERMAN, A.:
Nierensteinauflösung beim Menschen durch
Komplexbildung.
Urol. int. 10, 307, (1960)

43. SENGBUSCH, v.R., BROZINSKI, M., KNOTHE, R.,
TIMMERMAN, A.:
Oxalatsteinauflösung in der menschlichen Niere
durch Chemolyse.
Deutsch. med. Wschr. 86, 255, (1961)
44. SENGBUSCH, v.R., SÜCKER, I., TIMMERMAN, A.:
Zur Technik und Klinik der Nierensteinauflösung
beim Menschen.
Hbg. Ärzteblatt 12, 518, (1962)
45. SENGBUSCH, v.R., SÜCKER, I., TIMMERMAN, A.:
Neue Ergebnisse zur Klinik und Technik der
chemischen Nierensteinauflösung beim Menschen.
Mü. med. Wschr. 104, 797, (1962)
46. SUBY, H. J.:
Dissolution of urinary calculi
J. Urol. 68, 96, (1952)
47. SUBY, H.J., ALBRIGHT, F.:
Dissolution of phosphatic urinary calculi by the
retrograde introduction of a citrate solution
containing Magnesium.
New. Engl. J. Med. 228, 81, (1943)
48. SUBY, H.J., SUBY, R.M., ALBRIGHT, F.:
Properties of organic acid solutions which deter-
mine their irritability to the bladder mucous
membrane and the effect of Magnesium Ions in
overcoming this irritability.
J. Urol. 48, 549, (1942)
49. SÜCKER, I.:
Chemische Grundlagen der Nierensteinauflösung.
Urologe 1, 205, (1962)
50. SÜCKER, I.:
Die Entwicklung von Lösungsmitteln für die Chemo-
lyse von Harnsteinen.
Urologe 2, 229, (1963)

51. SÜCKER, I.:
Auflösung von schwerlöslichen Phosphaten durch
Säuren und Komplexbildner.
Urologe 3, 218, (1964)
52. SÜCKER, I.:
Steinwachstum bei Lösungsversuchen mit Ren-
acidin.
Urologe 3, 363, (1964)
53. STAEBLER, W.:
Zur Auflösung von Nierensteinen durch Zitronen-
säure mittels Harnleiterkatheter. Instrumentelle
Litholyse.
Die med. Welt. 20, 1129, (1951)
54. STAEBLER, W.:
Klinik und Praxis der Urologie.
Stuttgart 1959, Band I, S. 320
55. TIMMERMANN, A.:
Klinische Erfahrungen mit der Nierensteinauf-
lösung.
Urologe 1, 211, (1962)
56. TIMMERMANN, A.:
Die Grundlagen der klinischen Nierenstein-
chemolyse.
Urologe 2, 243, (1963)
57. UNITED - PRESS - INTERNATIONAL:
Notiz in der Nürnberger Zeitung vom 23.VI.1963,
S. 1 nach einer Meldung von UPI vom 14.VI.1963:
"Warnung vor US-Medikament."
(Vom Bundesgesundheitsministerium schriftlich
bestätigt)

Lebenslauf

Am 14. August 1937 wurde ich, Jürgen-Wilhelm Stingl, als zweiter Sohn des Bezirksdirektors Dr. Alfred Stingl und seiner Ehefrau, Marga, geb. Kaiser, in Nürnberg geboren.

1943 in Nürnberg ausgebombt, zogen wir nach Artelshofen bei Vorra/Pegnitz, wo ich im Herbst 1944 in die erste Klasse der Volksschule kam. Kurz nach dem Kriege kehrten wir wieder nach Nürnberg zurück. Hier besuchte ich vom Herbst 1946 bis Juli 1948 die dritte und vierte Klasse der Volksschule in Nürnberg-Mögeldorf. Im Herbst 1948 trat ich in die erste Klasse des humanistischen Neuen Gymnasiums in Nürnberg ein und erhielt hier am 18. Juli 1957 das Zeugnis der Reife.

Im Wintersemester 1957/58 und im Sommersemester 1958 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Volkswirtschaft.

Danach begann ich im Wintersemester 1958/59 an der gleichen Universität mit dem Studium der Medizin, bestand hier am 6. August 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 1. März 1961 die ärztliche Vorprüfung. Anschließend studierte ich im Sommersemester 1961 an der Christian-Albrechts-Universität Kiel und im folgenden Wintersemester 1961/62 an der Universitas Oenipontana Innsbruck in Österreich.

Für die letzten drei klinischen Semester kehrte ich nach Erlangen zurück und schloß hier mein Studium mit der ärztlichen Prüfung im Sommersemester 1964 ab.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent an den Städt. Krankenanstalten Nürnberg tätig.

Offset-Fotodruck

Offset - Fotodruck

- W. Hög, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -